

Íleo paralítico inducido por clozapina

Isabel M. Castillo-García¹
Guillermo Maestro²
Sergio Puerta³
Fernando Ostos⁴
Patricia Nava³
Irene Losada¹

¹Médico adjunto del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre

²Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre

³Médico residente del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre

⁴Médico residente del Servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre

Correspondencia:

Isabel María Castillo García

Servicio de Psiquiatría

Hospital Universitario 12 de Octubre

Avenida de Córdoba, s/n

28042 Madrid, España

Correo electrónico imcastillogarcia@gmail.com

Estimado Editor,

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que afecta al 1% de la población. Para su tratamiento se emplean diversos abordajes entre los que se incluyen el farmacológico, principalmente antipsicóticos, siendo la clozapina el gold standard^{1,2}. La clozapina es una dibenzodiazepina tricíclica clasificada como antipsicótico atípico que presenta un amplio perfil receptorial que la diferencia del resto de antipsicóticos³. Entre sus efectos secundarios se incluyen las alteraciones hematológicas, patologías de origen cardiovascular (miocarditis, prolongación del QTc>500ms) y otros menos estudiados y considerados en la práctica médica habitual como los trastornos gastrointestinales⁴. Se estima que un 15-60% de los pacientes presenta problemas de motilidad intestinal, considerando el más frecuente el estreñimiento¹, y que 3 de cada 1000 pacientes presenta un problema grave de motilidad con una mortalidad estimada del 28%, siendo sus mecanismos principales la obstrucción o íleo paralítico, la aspiración y complicaciones infecciosas secundarias³.

El íleo es una interrupción aguda del tránsito intestinal que puede ser originado por múltiples causas entre las que destacan la postoperatoria, metabólica, endocrina y farmacológica⁵. Entre las múltiples etiologías que pueden desencadenar un íleo en un paciente con esquizofrenia se debe descartar, tras las orgánicas, un probable origen farmacológico. Concretamente, la clozapina supone un factor de riesgo para este cuadro con una OR estimada de 6.55 (IC 1.55 - 29.17)⁶. Los mecanismos fisiopatogénicos implicados incluyen la acción anticolinérgica de la clozapina por su acción antagonista sobre los receptores muscarínicos (M3) y serotoninérgicos (principalmente 5-HT₃), y bajo antagonismo dopaminérgico (D₂)³, que puede ser incrementada por otros factores asociados a alteración de la motilidad intestinal como procedimientos quirúrgicos¹ o fármacos con potencial efecto anticolinérgico, incluidos otros antipsicóticos.

Caso clínico

Mujer de 58 años que ingresa en nuestro centro por un cuadro de íleo paralítico. Entre los antecedentes médico-quirúrgicos destacan: hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo II y antecedente de colecistectomía laparoscópica. Como antecedentes psiquiátricos: esquizofrenia paranoide desde los 21 años, seguida de forma regular y con varias descompensaciones que han precisado varios ingresos entre los años 2000 y 2009. Mostró problemas en la adherencia farmacológica, pero desde el último ingreso en 2009 se mantiene en tratamiento con clozapina (600mg/día) y aripiprazol (30mg/día), con estabilidad psicopatológica y sin nuevas descompensaciones. Asimismo recibe enalapril y metformina para el resto de patologías médicas.

La paciente acudió al S. de Urgencias en Mayo 2014 por un cuadro de dolor abdominal difuso de tipo cólico, acompañado de náuseas y vómitos de retención sin productos patológicos. El cuadro clínico se inició de forma aguda, sin otras alteraciones en los días previos. No refiere fiebre ni otros síntomas relacionados, ni modificaciones recientes de su tratamiento habitual. En la exploración física destacaba un abdomen distendido, sin ruidos hidroaéreos, sin signos de irritación peritoneal. Radiológicamente se objetivó una dilatación de asas de intestino delgado (con aire en ampolla rectal) en la radiología simple, que fue confirmada en la TAC abdominal sin identificarse causa obstructiva ni otras complicaciones. Analíticamente destacó la presencia de:

- Elevación de reactantes de fase aguda: 25.100 leucocitos/mm³, 87% neutrófilos; fibrinógeno 692 mg/dl.
- Acidosis mixta leve con anión GAP aumentado: gasometría venosa con pH 7.32, pCO₂ 55 mmHg, bicarbonato 28 mmol/L y lactato venoso 4.60mmol/L.
- Bioquímica: creatinina 1,5 mg/dL; Na, K, Cl, amilasa, transaminasas y LDH normales.
- TSH y T4L normales.

La evolución clínica durante el ingreso fue lenta, manteniendo ausencia de ruidos hidroaéreos durante una semana en la que además de la suspensión de los psicofármacos se mantuvieron medidas de soporte, dieta absoluta y tratamiento con procinéticos (metoclopramida y eritromicina). Tras dicho periodo recuperó el ritmo intestinal, se reintrodujo dieta oral, se normalizaron los valores bioquímicos y quedó asintomática. Dada la presentación y contexto clínico, así como a la ausencia de alteraciones hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido-base, u otras causas que justificasen el cuadro, se estableció el diagnóstico de íleo paralítico secundario a clozapina. Durante el ingreso no presentó descompensaciones de su patología psiquiátrica de base, y de su tratamiento psiquiátrico previo sólo se introdujo aripiprazol en la misma dosis que tomaba previamente, optándose por la reintroducción de clozapina de forma ambulatoria.

Diez días después del alta, fue derivada por su psiquiatra de referencia para valoración de ingreso por clínica psicótica (ideación delirante de perjuicio y pseudoalucinaciones auditivas con gran repercusión afectiva y conductual), ingresando en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría. Se reintrodujo clozapina a ritmo de 25mg/día hasta alcanzar una dosis de 550mg/día al alta. Se consiguió la estabilización de la paciente, con desaparición completa de clínica psicótica. No aparecieron efectos secundarios y el ritmo de deposición fue adecuado. Se asoció al tratamiento laxantes orales y medidas higiénico-dietéticas. En la evolución posterior ha mantenido estabilidad psicopatológica.

Discusión

El estreñimiento es un fenómeno frecuente en la población que padece enfermedad mental (especialmente en esquizofrenia), con una prevalencia que duplica la de la población general (alrededor de 34%)⁷. Si este no se trata de la forma adecuada, pueden producirse complicaciones graves como el íleo paralítico^{7-9,8,9}. Entre los factores etiológicos que producen el estreñimiento en este tipo de población se encuentran: dieta pobre en fibra, sedentarismo, hidratación inadecuada, aumento del umbral del dolor, dificultad para expresar sensaciones y el tratamiento con psicofármacos^{3,6,7,9}. De entre todos los antipsicóticos la clozapina es el que más se asocia a estreñimiento⁶, con una prevalencia que oscila entre 15-60%^{8,10,11}. Aripiprazol, ziprasidona y amisulpride son los antipsicóticos que menos se asocian^{6,10}. Por otro lado, el uso concomitante de anticolinérgicos incrementa el riesgo de estreñimiento^{6,10}.

La clozapina presenta un perfil receptorial y mecanismo de acción que favorece la aparición de hipomotilidad intestinal por su actividad anticolinérgica en los receptores muscarínicos (especialmente M3)^{3,6,10,11}, antagonismo en los receptores 5HT₃ y 5HT₄^{3,6} (y en menor medida en 5HT₂, 5HT₆ y 5HT₇)³ y su bajo antagonismo en los receptores D₂¹¹. Además el antagonismo en el receptor H₁, aumenta la sedación y secundariamente el sedentarismo⁶.

La mayoría de los casos de íleo paralítico asociado a antipsicóticos son secundarios al uso de clozapina o de polifarmacia⁶. El íleo secundario a clozapina es un efecto adverso infrecuente pero de elevada morbimortalidad^{3,6}, normalmente por su diagnóstico y tratamiento tardío^{3,9}. Se produce más en mujeres, a dosis y/o niveles elevados de clozapina^{3,6} y habitualmente después de cuatro años de tratamiento⁶. La mortalidad secundaria al íleo inducido por clozapina es tres veces mayor que la secundaria a los trastornos hematológicos⁶. Destaca que, a pesar de la gravedad, en la práctica clínica y en la literatura no se le ha prestado la debida atención^{3,6,10}.

Ante la sospecha de íleo inducido por clozapina se debería suspender el tratamiento, pudiéndose volver a instaurar

tras la resolución del cuadro⁴. Un 50% de los pacientes sufren una rápida descompensación psicótica tras la retirada del fármaco⁴. Si bien no existe evidencia al respecto, parecería lógico optar en este proceso por un antipsicótico sin efectos secundarios reseñables a este nivel (aripiprazol, ziprasidona y amisulpride).

En nuestra práctica clínica sería necesario incorporar el seguimiento del estreñimiento para evitar el desarrollo de este grave efecto adverso². Algunos estudios recomiendan antes de iniciar tratamiento con clozapina: realizar una historia gastrointestinal del paciente (enfermedades o intervenciones abdominales, hábito intestinal) y exploración abdominal, si existe estreñimiento tratarlo antes de introducir la clozapina y recomendar medidas higiénico-dietéticas³. Durante el tratamiento con clozapina: evitar el uso de otros fármacos astringentes (evitar anticolinérgicos), preguntar por la existencia de estreñimiento y tratarlo (inicialmente con laxantes osmóticos), descartando síntomas de alarma de carcinoma colorrectal^{3,5}. Si persiste estreñimiento, derivar a médico de atención primaria o digestivo³.

Los estudios hablan de la necesidad de crear un protocolo para el seguimiento de este frecuente efecto adverso^{3,6,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cam B, Tanircan MZ. Clozapine-induced paralytic ileus: a case report. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(4):170-2.
2. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci*. 1998;43(5):1082-5.
3. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):759-68.
4. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603-13; quiz 613.
5. Keller J, Leyer P. Intestinal and anorectal motility and functional disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):407-23.
6. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):592-8.
7. De Hert M, Dockx L, Bernagie C, Peuskens B, Sweers K, Leucht S, et al. Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: a retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:17.
8. Flanagan RJ, Ball RY. Gastrointestinal hypomotility: an under-recognized life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int*. 2011;206(1-3):e31-6.
9. Koizumi T, Uchida H, Suzuki T, Sakurai H, Tsunoda K, Nishimoto M, et al. Oversight of constipation in inpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(6):649-52.
10. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2011;26(1):34-44.
11. Dome P, Teleki Z, Kotanyi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(2):557-60.

Viabilidad de un programa integrado de mindfulness y estilo de vida mediterráneo

Mauro García-Toro^{1,2}
Caterine Vicens^{1,2}
Javier García-Campayo^{2,3}
Margarida Gili^{1,2}

¹Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. Illes Balears

²Red de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud en Atención Primaria (RediAPP), Spain

³Departamento de Psiquiatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza

Estimado Editor,

Los programas de atención plena o mindfulness están siendo cada vez más usados como método de reducción de estrés en personas que buscan mejorar su bienestar emocional. También se han utilizado como abordaje terapéutico en personas con trastornos mentales ansiosos o depresivos. Sin embargo, su eficacia es solo moderada, por lo que se han desarrollado varios programas que buscan incrementarla entre los que destacan los combinados con psicoterapia cognitiva¹.

El ejercicio físico y la dieta mediterránea son dos pilares fundamentales de los programas de estilo de vida mediterráneo, y también se están evaluando como tratamiento complementario en trastornos físicos y mentales, como la diabetes o la depresión. Los resultados son alentadores, aunque por supuesto mejorables²⁻⁴.

El mindfulness se considera una propuesta de modificación global de estilo de vida donde la atención al cuerpo tiene una importancia crucial, por lo que dedicar tiempo dentro del programa a mejorar la dieta y el grado de actividad física encaja muy bien⁵. De hecho, ya se han publicado algunas experiencias en este sentido, basadas en la hipótesis de que estas intervenciones presentan una acción sinérgica en individuos sanos⁶. En nuestro grupo hemos combinado el programa mindfulness de reducción de estrés clásico (8 sesiones en semanas consecutivas con una sesión adicional de 8 horas) con una dedicación del 50% del tiempo a trabajar aspectos propios de un programa de estilo de vida mediterráneo. Así, hemos incluido el fomento de ejercicio físico diario, la promoción del patrón de dieta mediterráneo, la exposición a la luz ambiental con las debidas precauciones, las medidas de higiene de sueño y el fomento de la red social de apoyo. Este programa pretende avanzar en el conocimiento de si las intervenciones usadas son compatibles en la práctica. Nuestra intención es probarlo en pacientes depresivos, pero previamente hemos completado la aplicación del programa completo en dos grupos para evaluar su viabilidad en voluntarios interesados en mejorar sus habilidades para manejar el estrés. Un total de 32 sujetos comenzaron el programa y 24 lo completaron (25% de abandonos; la mayoría atribuidos a falta de tiempo para dedicarle al programa). Se evaluó el impacto de la intervención con la escala de mindfulness MAAS, el cuestionario de actividad física IPAQ, el cuestionario SF-12 sobre el estado de salud y la escala de adherencia a la dieta mediterránea predimed.

La edad media de los participantes fue 51.1±13.1 años y 25 (78,12%) eran mujeres. Dieciocho sujetos (56,25%) eran colaboradores habituales de la ONG donde se impartió (Teléfono de la Esperanza de Palma). Esta circunstancia pudo haber favorecido la aceptabilidad de la intervención, dada la especial motivación de estas personas. Las puntuaciones de todas las escalas cambiaron al comparar pre y post intervención, pero solo en la MAAS la disminución fue estadísticamente significativa (47,0±12,9 vs 37,7±10,4; t=2,828; p=0,022). El grado de satisfacción con el programa fue alto, a pesar de que fue considerado exigente por la demanda de tiempo que supone y los participantes valoraron muy positivamente la posibilidad de practicar simultáneamente mindfulness y el estilo de vida saludable. Ejemplo de ello es que se dedicó gran parte del programa a la instrucción y práctica de caminar a buen ritmo procurando estar el mayor tiempo posible con atención plena a la respiración y a las sensaciones corporales y sensoriales.

En resumen, este estudio piloto revela que el programa integrado de mindfulness y estilo de vida mediterráneo es viable en voluntarios sanos, y con una tasa aceptable de abandonos, por lo que nos disponemos a probarlo en pacientes con depresión. El hecho de que tanto las intervenciones sobre estilo de vida como el mindfulness hayan demostrado eficacia complementaria por separado en algunos estudios en la depresión permite albergar esperanzas de que un programa que combine ambas intervenciones tenga resultados aún más concluyentes, pero queda la duda de si los pacientes depresivos van a ser capaces de llevarlo a cabo sin aumentar mucho las cifras de abandono. En cualquier caso esta intervención no se propone como alternativa a otras consideradas de primera elección en la depresión, como la psicoterapia o la farmacoterapia, ya que lo que se pretende explorar es su utilidad como coadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2015;78:519-28.
2. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2014, pii:S0261-5614(14)00232-5.
3. Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr, Ritzwoller DP, Weidner G. Long-term effects of the Mediterranean lifestyle program: a randomized clinical trial for postmenopausal women with type 2 diabetes. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2007;17:4.
4. García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Serrano MJ, Oliván B, Vicens E, et al. Four hygienic-dietary recommendations as add-on treatment in depression: a randomized-controlled trial. *J Affect Disord.* 2012;140:200-3.
5. Quezada-Berumen L, González-Ramírez MT, Cebolla A, Soler J, García-Campayo J. Body awareness and mindfulness: validation of the Spanish version of the Scale of Body Connection. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42:57-67.
6. Hassed C, de Lisle S, Sullivan G, Pier C. Enhancing the health of medical students: outcomes of an integrated mindfulness and lifestyle program. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2009;14:387-98.